

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

ANNEE 1970

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par Jacques, Paul, Marie MENANTEAU

né le 17 septembre 1943 à Nantes

DEFICIT EN ALPHA 1 ANTITRYPSINE

DANS LES BRONCHO PNEUMOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES

A PARTIR D'UNE STATISTIQUE DE CENT CAS

Président : M. BORIS KREIS Professeur

ACADEMIE de PARIS

UNIVERSITE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1970

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

Jacques, Paul, Marie MENANTEAU

né le 17 septembre 1943 à NANTES

présentée et soutenue publiquement le 25 novembre 1970

DEFICIT EN ALPHA 1 ANTITRYPSINE
DANS LES BRONCHO-PNEUMOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES
A PARTIR D'UNE STATISTIQUE DE CENT CAS

Président : M. BORIS KREIS, Professeur



A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS

A MES FRERES

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A M. le Professeur B. KREIS

qui m'a fait l'honneur
de présider cette thèse

A M. le Professeur R. ISRAEL ASSELAIN

qui m'a reçu dans son Service

A M. J. CHEBAT

qui m'a fourni le sujet de cette
thèse et m'a beaucoup aidé

A MM. Ch. HAAS

A. MOUTTE

D. RUEFF

D. UZZAN

grâce auxquels cette étude
a pu être faite et à qui
j'adresse mes remerciements

A MES MAITRES

MM. :

J. CANIVET

S. DE SEZE

P. MILLIEZ

Ch. DUBOST

P. SOULIE

J. SALET

C. SORS

E. HERVET

P. DE GRACIANSKY

H.H. MOLLARET

P. MORIN

R. ISRAEL ASSELAIN

M. CUCHE ROUSSET

P. GUIBOURG

F. LANGE

M. LEBOUTEILLER

AUX LABORATOIRES ROUSSEL

AUX LABORATOIRES SERVIER

qui m'ont aidé à rassembler
la bibliographie nécessaire
à ce travail; je les en remercie.

DEFICIT EN ALPHA I ANTITRYPSINE

DANS LES

BRONCHO-PNEUMOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES

A PARTIR D'UNE STATISTIQUE DE CENT CAS

INTRODUCTION

Les affections emphysemateuses rassemblent de nombreuses variétés cliniques, anatomo-pathologiques et radiologiques. L'étiopathogénie de ces affections reste en réalité obscure et tous les essais de classification restent difficiles.

Certains facteurs étiologiques sont actuellement reconnus : pollution atmosphérique, rôle néfaste du tabac. Un cadre étiologique nouveau, d'ordre génétique, a été mis en évidence; certaines maladies pulmonaires semblent en rapport avec un déficit biologique d'ordre chromosomique (Agammaglobulinémie - Mucoviscidose).

Ce sont LAURELL et ERIKSSON en 1963 qui ont fait état les premiers de l'association d'un déficit, qu'ils ont montré héréditaire, en alpha 1 antitrypsine et d'une insuffisance respiratoire obstructive familiale d'un type spécial.

De nombreux autres auteurs se sont penchés sur ce problème et leurs travaux ont abouti à individualiser une insuffisance respiratoire obstructive familiale comportant des caractères cliniques anatomopathologiques, biologiques et génétiques particuliers.

Cliniquement, cette maladie est caractérisée par un début à un âge précoce, plus fréquent chez la femme que chez l'homme, avec dyspnée d'importance croissante, sans signes de bronchite chronique au premier stade de l'affection (GALY 1, TALAMO 2).

Sur le plan anatomopathologique, les études, bien que peu nombreuses, permettent de penser, sans que cela soit admis par tous, qu'il s'agit d'un emphyème de type panlobulaire. (ERIKSSON 3, FAGERHOL 4, MAZODIER 5, EVEN et BIGNON 6).

Des travaux récents de MAZODIER (7) rapportent 7 cas d'autopsie de sujets atteints de broncho-pneumopathie obstructive associée à un déficit en alpha 1 antitrypsine. Chez tous ces sujets, il retrouve un emphyème panlobulaire en concordance avec les travaux d'ERIKSSON (8).

L'élément essentiel du tableau est biologique. C'est un déficit en alpha 1 antitrypsine; celle-ci représente la majeure partie des alpha 1 globulines du sérum observées en électrophorèse chez le sujet normal.

Elle fut isolée par SCHULTZE (9); c'est une glyco protéine, elle a une constante de sédimentation de 3,5 S, un poids moléculaire voisin de 50 000. Elle est responsable d'environ 90 % de la capacité sérique inhibitrice de la trypsine, outre son activité antitrypsique l'alpha 1 antitrypsine peut inhiber d'autres protéases : chymo trypsine, plasmine, élastase pancréatique.

La concentration sérique normale en alpha 1 antitrypsine a été variablement appréciée selon FAGERHOL (10); elle est de 180 milligrammes pour 100 millilitres, pour TARKOFF et KUEPPERS (11) elle est de 212 plus ou moins 32 milligrammes pour 100 millilitres.

La transmission génétique, étudiée d'abord par ERIKSSON en 1965 (8), par FARGERHOL en 1968 (4), TALAMO en 1968 (12), suggère un mode de transmission héréditaire de type autosomique récessif. En fait, cette protéine s'est avérée non homogène et des travaux récents utilisant des techniques de laboratoire spéciales (électrophorèses en ph. acide sur gel d'amidon) ont individualisé un système de bandes de mobilité et de coloration différentes, ces bandes n'étant que l'expression de variantes génétiques, comme nous le verrons plus loin.

LE TRAVAIL

I - METHODE DE DOSAGE DE L'ALPHA 1 ANTITRYPSINE

On emploie en général, soit des méthodes enzymatiques, soit des méthodes immunologiques, plus spécifiques de l'alpha 1 antitrypsine, telles l'immuno-diffusion radiale, méthode de MANCINI, ou l'immuno-diffusion dans un champ électrophorétique, méthode de LAURELL. C'est cette dernière que nous emploierons ici.

METHODE DE LAURELL

Elle fut décrite dans un article de MIESCH, BIETH et METAIS (13). Elle combine la migration électrophorétique d'un mélange de protéines à ph. 8,6 dans un gel d'agarose et la formation d'un complexe insoluble entre une protéine donnée et l'anticorps correspondant à l'aide d'un anti-sérum spécifique incorporé au gel. La réaction entre l'anti-corps et la protéine à doser se traduit sur la plaque par un pic de précipitation dont la hauteur est proportionnelle à la concentration de cette protéine. Les résultats sont donnés en pourcentage de la concentration en alpha 1 antitrypsine du pool de sérums normaux.

II - LES RESULTATS

1°) Les sujets étudiés

On a retenu 100 sujets du Service des Maladies Respiratoires du Centre Médico-Chirurgical FOCH, sélectionnés selon un seul critère : avoir souffert d'une insuffisance respiratoire obstructive de début précoce, avant l'âge de 40 ans. De ce fait, dans la population étudiée, il n'y a pas seulement des bronchitiques chroniques et des emphysemateux, mais également des tuberculeux, des cancéreux, des pneumothorax spontanés, etc... (voir tableau I).

L'âge moyen des sujets est de 50 ans; le plus jeune avait 10 ans (bronchéctasie), le plus âgé avait 75 ans (emphysème). La répartition des sujets en fonction de l'âge est donnée sur la figure 1.

2°) Répartition des taux d'alpha 1 antitrypsine

- Le taux moyen est de 104 % de la normale. Ce chiffre relativement élevé est expliqué par le fait que la plupart des sujets au moment du dosage étaient plus ou moins infectés.
- Le taux moyen d'alpha 1 antitrypsine semble indépendant de l'âge des sujets. Le tableau III montre clairement qu'il n'y a pas de différences significatives des résultats en fonction de l'âge.
- La répartition des taux d'alpha 1 antitrypsine en fonction des diverses affections respiratoires est donnée par le tableau I.

.../..

TABEAU I

Taux d'alpha 1 antitrypsine en fonction des étiologies

Nombre de sujets	Taux moyen d'alpha 1 antitrypsine	Taux d'alpha 1 antitrypsine				
		normal autour de 100 %	diminué de 55 à 100 %	nul autour de 10 %	supérieur à 200 %	
100	114	91	4	2	3	Malades d'un service de pneumologie
47	110	42	4	1		Bronchorrhées
17	114	15		1	1	Emphysèmes
15	113	15				Asthmes
6	133	5			1	Pneumothorax spontanés
5	141	4			1	Cancers
2	124	2				Tuberculose
1		1				Pneumopathies aiguës
7	113	7				Divers

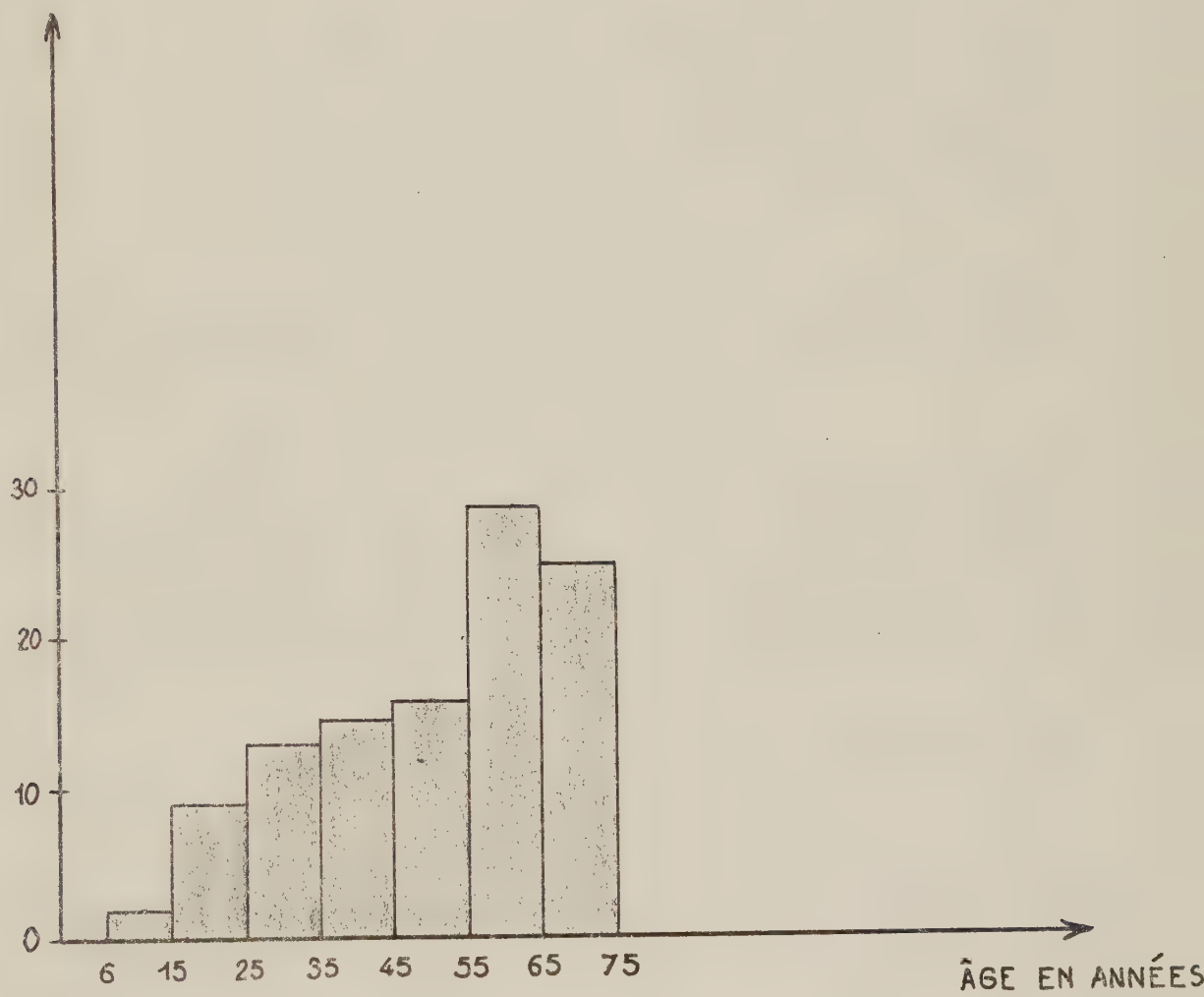
TABEAU III

Taux moyen d'alpha 1 antitrypsine selon l'âge

	Nombre de sujets	Taux moyen d'alpha 1 antitrypsine
de 6 à 15 ans	1	100
de 16 à 25 ans	8	97
de 26 à 35 ans	13	117
de 36 à 45 ans	14	115
de 46 à 55 ans	16	121
de 56 à 65 ans	28	115
de 66 à 75 ans	30	115
âge moyen 50 ans	100	114

Fig. I

NOMBRE
DE SUJETS



Comme le laissaient prévoir les études des auteurs précédemment cités, c'est dans le groupe des bronchorrhéiques et dans celui des emphysémateux que sont retrouvés les déficits en alpha 1 antitrypsine.

- La répartition des taux d'alpha 1 antitrypsine chez l'ensemble des sujets est représentée sur la figure 2. La répartition, de façon schématique, se fait en trois groupes de sujets d'inégale importance :
 - 2 % des sujets ont un taux d'alpha 1 antitrypsine voisin de 10 % de la normale; on peut les considérer comme homozygotes tarés,
 - 94 % des sujets ont un taux d'alpha 1 antitrypsine supérieur à 55 % de la normale; on peut les considérer comme des homozygotes sains,
 - 4 % ont un taux intermédiaire compris entre 35 et 55 % de la normale. On serait tenté à première vue de les considérer comme hétérozygotes; en fait, il n'y a pas de frontière nette entre les homozygotes sains et ces sujets à pouvoir antitrypsique abaissé. Ainsi le caractère hétérozygote ne pourra être défini qu'après une étude généalogique de la famille des sujets étudiés.

3°) 2 cas d'homozygotes tarés

Ces deux sujets souffrent d'une insuffisance respiratoire obstructive où la bronchite chronique et l'emphysème s'intriquent à des degrés divers.

Observation n° 1

Mme NIC... fut hospitalisée dans le Service pour la première fois en 1962 à l'âge de 53 ans pour une gêne respiratoire survenue au décours d'une bronchite fébrile. L'interrogatoire révèle que le début des manifestations pulmonaires remonte au moins à 1951, soit 11 ans auparavant, date à laquelle elle aurait présenté "une congestion pulmonaire". Depuis lors, une dyspnée progressivement croissante s'est installée, associée à une toux peu productive.

Par ailleurs, on note un goitre plongeant dépisté en 1952, traité par l'iode radio-actif, et une hystérectomie pour fibrome en 1957.

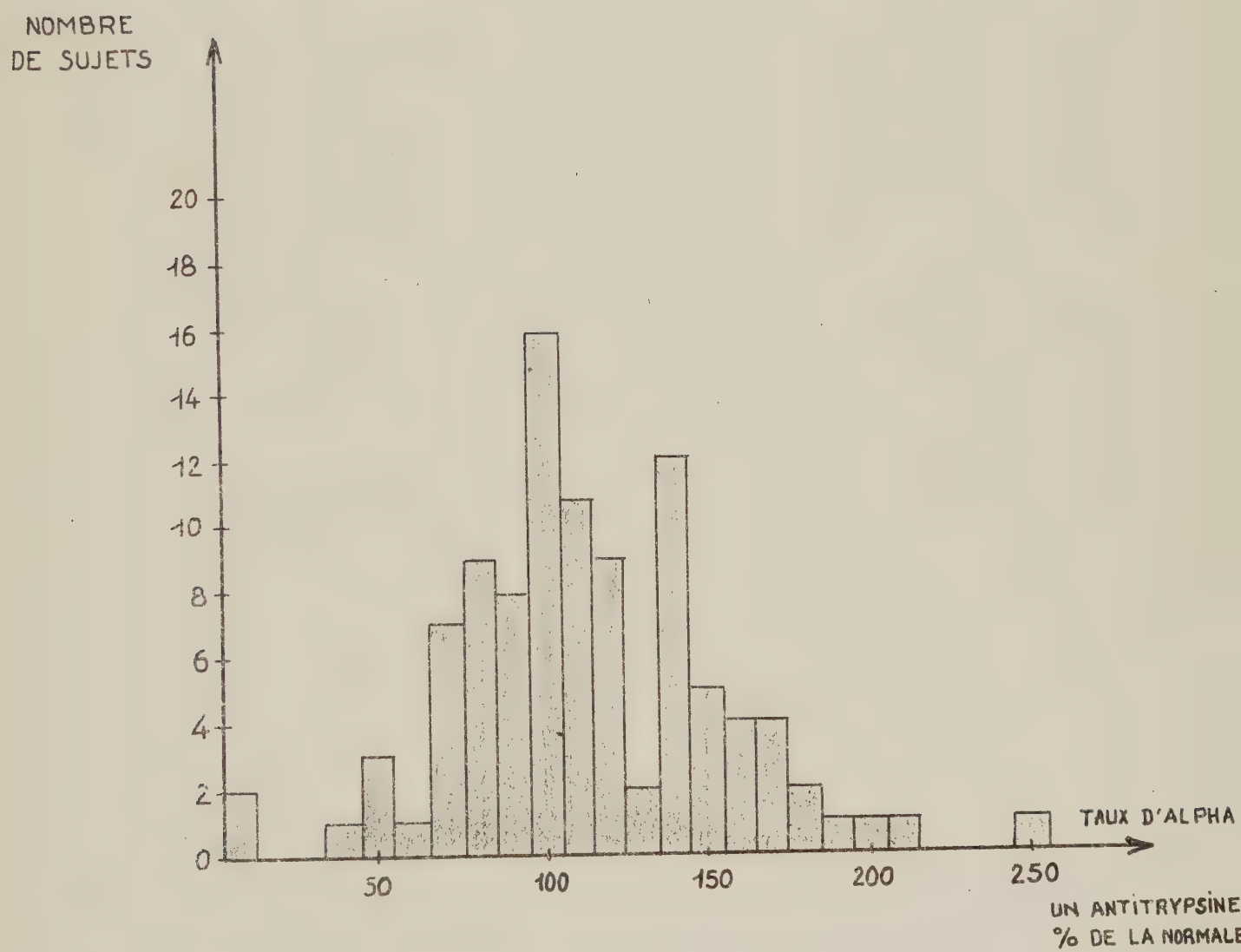
A l'entrée dans le Service en 1962, l'état général est moyen, la température normale, la malade présente une polypnée à 32 mouvements respiratoires par minute. Il existe une discrète cyanose et, à l'auscultation, une diminution du murmure vésiculaire des 2 champs avec des sibilances diffuses.

Les radiographies et tomographies thoraciques montrent, pour seule anomalie, des diaphragmes abaissés et festonnés.

L'examen fonctionnel respiratoire objective l'insuffisance ventilatoire mixte, restrictive et obstructive, avec capacité vitale à 1800 millilitres (70 % de la valeur théorique), un rapport VR/CT élevé à 36 %, une ventilation maxima minute très perturbée à 28 % de la valeur théorique et un TIFFENEAU abaissé à 31 % de la capacité vitale. La capacité totale pulmonaire est de 2810 millilitres.

.../..

Fig. II



L'électrocardiogramme note un coeur pulmonaire chronique.

Le diagnostic est celui d'une bronchopathie chronique peu productive associée à un emphysème.

A la suite de ce séjour et après une amélioration du syndrome respiratoire par l'association classique : antibiotiques, corticoides, tonicardiaques et diurétiques, la malade a dû être réhospitalisée à 13 reprises pour des épisodes d'insuffisance respiratoire sévère.

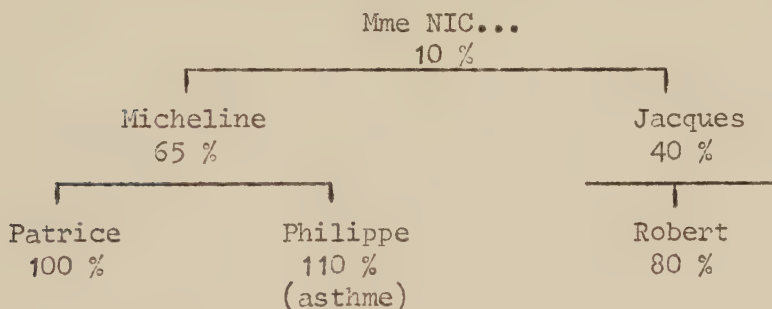
C'est au cours de l'un de ces séjours que l'on découvre le déficit en alpha 1 antitrypsine contrôlé à 2 reprises. Le taux trouvé est de 10 % de la normale. L'électrophorèse ordinaire du sérum montrait : 48 g d'albumine, 1 g d'alpha 1 globulines, 6 g d'alpha 2 globulines, 7 g de bêta-globulines et 8 g de gamma-globulines.

L'interrogatoire révèle que, sur le plan familial, il n'existe pas de consanguinité entre ses deux parents. Son père et sa mère étaient tous deux originaires de Normandie, ils n'avaient pas d'affection pulmonaire, la mère est décédée à 48 ans après une maladie prolongée considérée comme rhumatismale. Le père est décédé à 56 ans avec un cancer laryngé. La malade a été mariée 2 fois. Du premier lit sont nés deux enfants prénommés Micheline et Jacques. Le dosage de l'alpha 1 antitrypsine chez la première est de 65 %, le dosage chez le second est de 40 % de la normale.

Sa fille a eu deux enfants, Patrice et Philippe, qui sont respectivement à 100 et 110 % de la normale en alpha 1 antitrypsine.

Son fils Jacques n'a qu'un enfant, prénommé Robert, qui présente un dosage à 80 % de la normale.

Il n'y a pas eu d'enfant du 2e lit. Parmi tous ses descendants, on note un sujet porteur d'une affection pulmonaire; il s'agit du petit-fils, Philippe, qui présente un asthme.



En résumé, il s'agit d'une malade en invalidité depuis 14 ans pour une insuffisance respiratoire de plus en plus sévère avec bronchopathie chronique peu productive. Le syndrome fonctionnel respiratoire est celui d'une insuffisance ventilatoire mixte, restrictive et obstructive; les images radiologiques thoraciques sont actuellement celles d'un emphysème avec bulles à la base pulmonaire gauche et importante raréfaction de la trame au niveau de la moitié inférieure du champ pulmonaire droit. Le déficit en alpha 1 antitrypsine trouvé chez cette patiente est très important, 10 % de la normale; il se retrouve partiellement chez ses deux enfants et n'existe que de façon modérée et douteuse chez un seul de ses trois petits-enfants.

.../..

Observation n° 2

M. DIA....., 34 ans, maçon, est hospitalisé pour la première fois dans le Service en février 1968. D'origine espagnole, il vit en France depuis 1948, il se plaint d'une dyspnée d'effort l'empêchant d'exercer son activité et remontant à la fin de l'année 1967.

L'interrogatoire révèle qu'il a été amygdalectomisé à l'âge de 14 ans. Il aurait eu alors une discrète protéinurie. En 1960, il aurait été opéré d'une gastrectomie pour ulcère perforé. Il n'y a plus actuellement de troubles digestifs. Ce malade fume 1 paquet de cigarettes par jour.

A l'entrée dans le Service, le malade est en bon état général, 60 kg pour 1,70 m. Il présente un hypocratisme digitale. Son rythme respiratoire est de 18 cycles par minute. L'auscultation révèle un murmure vésiculaire diminué dans les 2 champs avec quelques râles humides aux deux bases. L'expectoration est modérée de l'ordre de 10 millilitres par jour et mucopurulente. La cuti-réaction est négative. L'examen cardio-vasculaire, tant clinique qu'électrique, est normal. La radiographie et la tomographie thoracique montrent une discrète hyperclarté des deux champs pulmonaires avec des diaphragmes légèrement déformés. Il n'y a pas de lésions paranchymateuses.

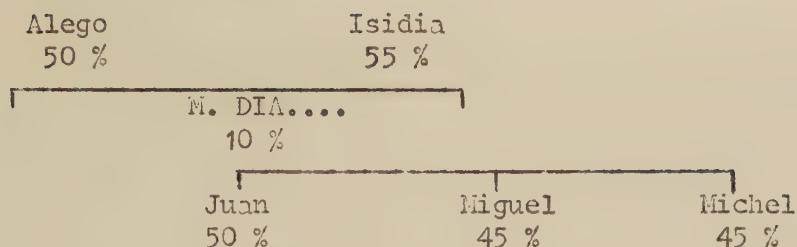
Par contre, la scintigraphie pulmonaire est très perturbée, visualisant une hypofixation de la base pulmonaire droite et une absence de fixation de la moitié inférieure gauche.

L'examen fonctionnel respiratoire montre un syndrome restrictif et obstructif sévère. Capacité vitale 75 % de la valeur théorique, non influencée par l'aleudrine. Un rapport VR/CT à 39 %, un test de TIFFENEAU à 28 %, une ventilation maxima minute à 34 % de la valeur théorique. La diffusion alvéolocapillaire à l'oxyde de carbone est à 24 % de la valeur théorique, témoignant d'une diminution considérable de la capacité de transfert, le rapport DCO/CT étant à 1,2 et le rapport DCO/SC à 3,57. La capacité pulmonaire totale est de 5 670 millilitres.

Parmi les examens biologiques spécialisés, on note un test à la sueur normal, mais un dosage en alpha 1 antitrypsine anormal révélant un déficit très important : taux à 10 % de la normale. L'électrophorèse ordinaire des protéines sériques montre une albuminémie à 48 g, des alpha 1 globulines à 1 g, des alpha 2 globulines à 10,50 g, des bêta globulines à 5 g et des gamma globulines à 10 g.

Une enquête familiale a été pratiquée avec dosage de l'alpha 1 antitrypsine chez les deux ascendants (père et mère) et chez les trois descendants. Le père présente un déficit en alpha antitrypsine, 50 % de la normale; la mère a un déficit, 55 % de la normale; l'interrogatoire du patient nous apprend que ses parents sont des cousins éloignés, que son père est bien portant, mais que sa mère présente de l'asthme. Les enfants du malade sont au nombre de 3. Le fils aîné présente un déficit en alpha 1 antitrypsine à 50 % de la normale, les 2 enfants suivants, Michel et Miguel, sont nés jumeaux bivettellins et présentent chacun un déficit, 45 % de la normale. Aucun ne présente de troubles, respiratoires en particulier.

.../..



En résumé, il s'agit d'un maçon qui présente une bronchite chronique modérée, mais un emphysème sévère. L'image radiologique montre une discrète hyperclarté de ses deux bases, mais c'est surtout l'exploration fonctionnelle pulmonaire et la scintigraphie qui confirment l'importance des troubles. Il existe chez ce sujet un important déficit en alpha 1 antitrypsine (taux à 10 % de la normale). Ce déficit, quoique partiel, s'est trouvé présent chez ses descendants et ascendants.

4°) Discussion à propos des 2 cas précédents

On a insisté sur le caractère habituellement panacineux des emphysèmes liés à un déficit en alpha 1 antitrypsine. Bien que l'on ne possède pas de renseignements anatomopathologiques directs concernant ces deux homozygotes, on peut essayer de faire le diagnostic du type anatomique de l'emphysème. Dans les deux cas, un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et fonctionnels milite en faveur de l'emphysème panacineux. Du point de vue clinique, importance de la dyspnée par rapport à la toux peu productive, diminution considérable du murmure vésiculaire à la discrétion des râles bronchiques. Les arguments radiologiques sont la distension paraenchymateuse et sa prédominance aux bases. Enfin, sur le plan fonctionnel, on trouve une diminution modérée de la capacité vitale contrastant avec la chute massive du rapport de TIFFENEAU et une baisse considérable de la capacité du transfert de l'oxyde de carbone.

Tous ces arguments, qui ne sauraient certes remplacer l'étude anatomique, plaident, à notre avis, en faveur du diagnostic d'emphysème panlobulaire ou panacineux.

COMMENTAIRES

I - LES DOSAGES

Dans notre étude, la méthode retenue fut celle de LAURELL par électroimmunodiffusion; il y a toutefois de nombreuses autres méthodes :

- électrophorèse simple sur papier en tampon de MICHAELIS à pH 8,6,
- capacité inhibitrice de la trypsine sur le sérum, méthode d'ERLANGER,
- immuno-diffusion radiale plaque de partigène (BERINGWERKE),
- électrophorèse sur gel d'amidon en pH acide,
- méthode du film de gélatine de JAMES COLLINS FUDENBERG : bandes de gélatine sur lesquelles sont déposées des quantités constantes de sérum auxquelles on ajoute des quantités décroissantes de trypsine.

.../..

Ces diverses méthodes ont été assez largement utilisées :

- LEMERCIER (14) a utilisé dans son étude la méthode du film de gélatine pour le dépistage, complétée par la méthode spectrophotométrique d'ERIKSSON. RICHARDSON (15) utilise la méthode de capacité totale d'inhibition de la trypsine et l'immuno-diffusion. LIEBERMANN (16), dans cette étude, utilise la méthode spectrophotométrique et, dans une autre étude (17), l'épreuve enzymatique de capacité d'inhibition de la trypsine. TARKOFF (11) utilise la méthode d'ERLANGER légèrement modifiée et la technique de diffusion radiale. BRUN, BIOT, KOFMAN (18) utilisent la détermination du pouvoir antitrypsique total du sérum.

Toutes ces méthodes aboutissent à des résultats semblables. En fait, pour chacune, un ordre de grandeur est à retenir.

Il semble que, pour la commodité des études et, en particulier, celles qui s'appliquent à de larges populations, il faille surtout retenir l'électrophorèse sur papier, l'immuno-diffusion radiale et la méthode de COLLINS, JAMES, FUDENBERG, du film de gélatine; cette dernière particulièrement souhaitable dans le but d'études systématiques vu sa technique très simple et son coût insignifiant.

Pour l'étude génétique proprement dite, la méthode préconisée par FAGERHOL, électrophorèse sur gel d'amidon en ph acide, reste la seule valable. Elle permet de mettre en évidence les variantes d'alpha 1 antitrypsine révélée non homogène (cf plus bas).

Les dosages sont susceptibles d'être entachés d'erreurs indépendamment des erreurs de technique. En effet, le taux d'alpha 1 antitrypsine n'est pas constant et peut varier selon l'état dans lequel se trouve l'organisme du sujet étudié.

Ainsi la grossesse, les traitements par les progestatifs ou par les oestrogènes, certains états inflammatoires, en particulier bronchitiques, les ictères et les affections pancréatiques sont susceptibles d'élever de façon certaine le taux d'alpha 1 antitrypsine. Dans ces conditions, on peut confondre un sujet hétérozygote ayant normalement un taux sérique d'alpha 1 antitrypsine diminué, mais transitoirement élevé par suite d'un des états précédents avec un homozygote sain. Toutefois, dans les états physiologiques et pathologiques précédemment cités, d'autres facteurs sériques sont en principe également augmentés : ce sont l'alpha 2 globuline, l'orosomucoïde, le fibrinogène, la céruléoplasmine et l'alpha 2 macro globuline. La découverte d'un taux de ces enzymes élevé peut faire suspecter l'existence d'un de ces états capables d'augmenter le taux d'alpha 1 antitrypsine et peut mettre ainsi en doute l'exactitude des résultats.

A l'inverse, une diminution du taux sérique d'alpha 1 antitrypsine se voit dans la néphrose du fait d'une perte exagérée par les urines.

Ainsi, une enquête généalogique s'avère-t-elle nécessaire avant de parler de sujets hétérozygotes devant un taux d'alpha 1 antitrypsine abaissé.

.../..

II - FREQUENCE DU TROUBLE

cf tableau IV

III - COMMENTAIRES

La fréquence du trouble dans les populations témoins est faible : LEMERCIER (11) 0 % d'homozygotes et 0,19 % de sujets à pouvoir abaissé sur une population de 2 021 personnes. ERIKSSON (1) 0,55 % d'homozygotes et 0,21 % de sujets à pouvoir abaissé sur 6 995 sujets. LIEBERMANN 0,33 % d'homozygotes et 4,7 % de sujets à pouvoir abaissé sur 278 cas.

Au sein de populations de services de pneumologie, on s'aperçoit de l'augmentation de la fréquence : LEMERCIER (11) 0,41 % d'homozygotes et 2,46 % de sujets à pouvoir abaissé, LIEBERMANN 1,2 % d'homozygotes et 6,3 % de sujets à pouvoir abaissé.

Si on regarde les résultats des études portant sur des sujets atteints de maladies pulmonaires caractérisées par une insuffisance respiratoire obstructive, on a des pourcentages plus élevés encore. TARKOFF 16,6 % d'homozygotes et 8,3 % de sujets à pouvoir abaissé. LIEBERMANN 7,9 % d'homozygotes et 16,6 % de sujets à pouvoir abaissé.

En examinant enfin les cas de familles où LIEBERMANN a trouvé des sujets atteints, on trouve alors 6,89 % d'homozygotes et 65,5 % de sujets à pouvoir abaissé traduisant clairement la transmission génétique de ce déficit et l'incidence de ce trouble dans le déterminisme d'affections pulmonaires.

Ces résultats comparatifs permettent donc de voir que la fréquence du trouble n'est pas négligeable et qu'elle croît sensiblement dans les populations de malades "pulmonaires". Les études précédemment citées sont en accord sur ces points. Pour les sujets atteints d'homozygotisme, on retrouve le plus souvent des affections respiratoires obstructives. Il en est ainsi par exemple dans la répartition des déficits en alpha 1 antitrypsine dans la population étudiée par LEMERCIER (tableau V) où les déficits sont retrouvés dans le groupe des affections chroniques de bronchite et d'emphysème. L'étude des épreuves fonctionnelles des malades homozygotes précise le type d'insuffisance respiratoire; ainsi pour l'un des sujets, on trouve :

$$\frac{CV}{CV \text{ théorique}} = 59,9 \%$$

$$\frac{VEMS}{CV} = 20 \%$$

$$\frac{VR}{CT} = 53,8 \%$$

$$P O_2 = 47 \text{ mm.Hg}$$

$$P CO_2 = 68 \text{ mm.Hg}$$

$$SA O_2 = 81 \%$$

$$pH = 7,36 \%$$

$$DLCO = 7 \text{ ml/mm/mmHg}$$

.../..

- 13 -
TABLEAU IV

	Sujets étudiés Nombre	Normaux Nombre	Homozygotes		Activité diminuée	
			nombre	%	nombre	%
Pr ISRAEL, Hôpital Foch, sujets atteints d'insuffisance respiratoire obstructive	100	94	2	2	4	4
<u>LIEBERMANN (21)</u> sujets atteints de bronch. pneumo. obstr. chron.	126	95	10	7,9	21	16,6
sujets atteints de maladies pul. de toutes sortes	158	146	2	1,2	10	6,3
sujets hospitalisés en dehors d'un service de pneumo.	392	379	0	0	13	3,3
population normale	278	264	1	0,33	13	4,7
<u>LIEBERMANN (12)</u> étude d'une famille dont un des membres présente un déficit en alpha 1 anti- trypsine	29	8	2	6,89	19	65,5
étude hospitalière à partir de sujets emphysémateux	66	49	7	10,6	10	15,1
<u>LEMERCIER (11)</u> donneurs de sang	2021	2017	0	0	4	0,19
malades d'un service de pneumo.	244	237	1	0,41	6	2,46
<u>ERIKSSON (1)</u> population témoin	6995	6976	4	0,55	15	0,21
<u>TARKOFF (19)</u> sujets atteints d'insuf. resp. obstr.	12	9	2	16,6	1	8,3
<u>BRUN (22)</u> sujets emphysémateux	270	222	6	2,2	42	15,5

TABLEAU V

REPARTITION DES DEFICITS EN ALPHA 1 ANTITRYPSINE
DANS LA POPULATION PATHOLOGIQUE ETUDIEE PAR LEMERCIER

	Activité alpha 1 antitrypsine			
	Nombre	Normale	Diminuée	Nulle
Bronchorrée	140	136	4	0
Emphysème	31	23	2	1
Pneumothorax spontané	10	10	0	0
Pneumopathies aiguës	14	14	0	0
Asthme	19	19	0	0
Cancer bronchique	18	18	0	0
Tuberculose	4	4	0	0
Divers	8	8	0	0
TOTAUX	244	237	6	1

On objective la gêne respiratoire importante avec restriction des volumes respiratoires et le syndrome obstructif avec augmentation des volumes résiduels et léger bronchospasme.

Toutefois, dans l'étude d'ERIKSSON portant sur 35 cas d'homozygotes, chez 27 l'étude généalogique ayant été effectuée, on trouve 25 homozygotes atteints de bronchopneumopathie obstructive, mais 10 n'ont jamais eu de manifestations pulmonaires au cours de leur vie. Ces 10 sujets sont âgés de 21 à 62 ans, mènent une vie rude exposée aux intempéries et aux infections.

Par ailleurs, nombreux sont les cas d'emphysème et de bronchite chronique où l'on ne retrouve aucun déficit en alpha 1 antitrypsine.

Ainsi donc, le déficit en alpha 1 antitrypsine n'est qu'un facteur, sans doute parmi beaucoup, et de plus facteur prédisposant et non déterminant dans l'apparition de bronchopneumopathie obstructive chronique.

GENETIQUE

Les premiers travaux de LAURELL et ERIKSSON avaient donc montré une relation certaine entre une maladie pulmonaire d'un type particulier (cf plus haut) et un déficit en alpha 1 antitrypsine dans le sérum de certains malades présentant cette affection. Ces résultats ont été confirmés par de nombreuses études qui ont abouti aux mêmes résultats. Ceux-ci montrent une répartition selon trois modes de distribution des sujets étudiés que l'on peut définir comme homozygotes, hétérozygotes et sujets sains (homozygotes sains).

La transmission du déficit héréditaire a été précisée par la connaissance du système du groupe Pi individualisé par FAGERHOL.

Par immunoélectrophorèse sur gel d'amidon en ph acide, FAGERHOL et BRAENDT ont isolé en 1965 des protéines sériques dénommées pré-albumines qui présentaient un polymorphisme héréditaire. FAGERHOL et LAURELL, en 1967, les identifièrent comme des variantes d'alpha 1 antitrypsine et les nommèrent protéases inhibiteurs (Pi).

Depuis, FAGERHOL et ses collaborateurs ont étudié ces Pi et ont montré que ce système comprend l'alpha 1 antitrypsine normale dite M, des variantes rares mais à activité normale F, X, I, V et des variantes rares à activité physiologique très diminuée S, P, Z.

L'alpha 1 antitrypsine serait donc sous la dépendance de huit gènes allèles qui, appariés deux à deux sur les autosomes, constitueraient un élément du génotype du sujet considéré avec expression phénotypique (sujet cliniquement sain ou atteint). Ainsi un sujet de phénotype ZZ aura une activité très diminuée et un sujet de phénotype MM aura une activité normale.

Dans une étude récente, CAZAL et ses collaborateurs (19) rapportent une enquête familiale où l'on trouve des sujets atteints d'affections respiratoires, avec comme phénotype respectivement : SS, MS, MS, MS. Cela traduit clairement l'existence du gène anormal S avec expression clinique mettant en évidence l'incidence des états hétérozygotes dans le déterminisme des maladies respiratoires.

Il semble, selon RICHARDSON (15), que les gènes allèles sont co-dominants.

.../..

PATHOGENIE

Dans ce domaine, on ne possède que des hypothèses sans avoir de certitudes.

Des travaux récents de P. MAZODIER, publiés dans le Pédiatre (7), permettent de cerner un peu mieux la question. Il fait mention d'études à la suite d'autopsies de sept sujets atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives associées à un déficit en alpha 1 antitrypsine. Chez tous ces sujets, il retrouve un emphysème de type panlobulaire, ce qui est en accord avec les constatations de ERIKSSON (8). De plus, dans une étude au sein d'une famille dont plusieurs membres sont atteints, il remarque la grande fréquence d'infections des voies aériennes supérieures : rhinites banales, angines, sinusites, otites, faux croup et infections broncho-pulmonaires sévères à répétition tant chez les homozygotes que chez les hétérozygotes. Dans l'étude bactériologique de l'expectoration ou des sécrétions trachéales, du pus des otite et des sinusites, il a retrouvé des germes divers, mais surtout du *proteus mirabilis* du staphylocoque doré et du *pseudomonas aeruginosa*. Ces germes possèdent comme on le sait depuis longtemps une action protéolytique et fibrinolytique comme celle de la trypsine. ERIKSSON (8) rapporte également l'existence de pneumonies dans les antécédents de dix des vingt-trois malades porteurs de ce déficit. KOFMAN (20) retrouve des bronchopneumopathies aiguës non systématisées dans les antécédents de cinq de douze sujets atteints de dystrophies bulleuses progressives. MAZODIER précise que la radio pulmonaire et l'autopsie ont montré que la destruction emphysémateuse du parenchyme pulmonaire est quasi constante chez les sujets porteurs de ce déficit en alpha 1 antitrypsine. Cette destruction prédomine aux bases : sur les radios on distingue une raréfaction de la trame vasculaire.

Les travaux de GROSS (21) ont montré que l'on pouvait induire un emphysème chez le rat par instillation endotrachéale de papaine. Ceci permet de supposer que des enzymes protéolytiques sont susceptibles de produire une destruction pulmonaire (au niveau alvéolaire) pouvant déclencher l'apparition d'un emphysème.

L'alpha 1 antitrypsine est une glycoprotéine dont on ne connaît pas le lieu de formation; elle est pour quarante pour cent intra-vasculaire; elle représente quatre-vingt-dix pour cent du pouvoir antitrypsique du sérum.

Elle pourrait avoir un pouvoir antibiotique sur le streptocoque hémolytique et le staphylocoque doré et l'*eschérichia coli* (22).

Elle neutralise l'élastase; par son déficit, elle favorise donc la destruction de l'élastine pouvant par ce fait permettre l'installation d'un état emphysémateux. Elle inactive également la thrombine et représente l'inhibiteur à action lente de la plasmine. Elastase, thrombine et plasmine sont des enzymes protéolytiques et fibrinolytiques. L'alpha 1 antitrypsine est enfin capable de neutraliser les enzymes protéolytiques et fibrinolytiques leucocytaires, c'est-à-dire les leucoprotéinases ou cathepsines (23, 24). Les leucoprotéinases se retrouvent seulement chez les monocytes et les formes jeunes de granulocytes neutrophiles. Ainsi donc l'alpha 1 antitrypsine pourrait neutraliser les cathepsines retrouvées dans les cellules phagocytaires des voies respiratoires; cellules épithéliales des revêtements muqueux et cellules alvéolaires.

.../..

Ainsi les mécanismes suivants peuvent-ils être invoqués dans l'apparition de maladies pulmonaires chez les porteurs de déficit en alpha 1 antitrypsine. Par stimulation extérieure, que ce soit des agents infectieux ou des facteurs d'agression et d'irritation pulmonaire, les enzymes précédemment cités sont libérés au niveau du parenchyme pulmonaire. Dans le cas d'un taux d'alpha 1 antitrypsine normal, ces enzymes seront neutralisés in situ et ce d'autant plus que l'inflammation aura fait augmenter le taux d'alpha 1 antitrypsine. Sinon les enzymes ne seront pas inhibés et leur action protéolytique et fibrinolytique pourra s'exercer sur le tissu pulmonaire.

De plus, on peut remarquer que le tissu pulmonaire sera particulièrement exposé à de telles destructions chez les sujets déficitaires en alpha 1 antitrypsine. En effet, une des fonctions du tissu pulmonaire est la captation des leucocytes morts et de ce fait la récupération de leurs cathepsines. En cas de déficit, elles ne seront pas neutralisées et lèseront les endothéliums des capillaires puis, secondairement, les parois alvéolaires entraînant de gros désordres respiratoires irréversibles et progressifs.

A partir de ces études, on voit tout l'intérêt de pratiquer un dépistage systématique. En effet, les méthodes de mise en évidence du déficit en alpha 1 antitrypsine sont simples et certaines, peu coûteuses comme nous l'avons mentionné précédemment. Même si ce dépistage ne pouvait être effectué de façon systématique, il devrait s'imposer dans les familles où serait découvert un sujet ou plusieurs porteurs de ce déficit, chez les malades des services de pneumologie et chez les sujets présentant des infections à répétition des voies aériennes.

Si tous ces faits pathogéniques trouvent une confirmation, on conçoit l'importance des mesures prophylactiques qu'il faudrait prendre chez les sujets présentant ce déficit : éviter la pollution atmosphérique, éviter et traiter les infections des voies respiratoires (usage des antibiotiques, perfusion de sérum ou de plasma pour augmenter le taux d'alpha 1 antitrypsine), proscrire l'usage du tabac et la pratique des aérosols protéolytiques. Par ailleurs, certaines professions seraient à écarter, en particulier celles de l'industrie de fabrication des détergents biologiques. Ces hypothèses, bien que séduisantes, n'ont pas encore été démontrées.

Il reste à faire la preuve expérimentale de l'action de l'alpha 1 antitrypsine et à préciser la place de son déficit dans la genèse de certaines maladies : maladies pulmonaires, comme nous l'avons fait plus haut, mais aussi maladies atteignant d'autres organes. En effet, les cellules (polynucléaires neutrophyles, monocytes, macrophages tissulaires du système réticulo-endothélial) riches en enzymes inhibés par l'alpha 1 antitrypsine sont présentes surtout dans les organes à fonction d'épuration comme le foie, la rate, les reins, les ganglions lymphatiques. Ainsi l'hypothèse d'une action de l'alpha 1 antitrypsine sur certaines atteintes de ces organes peut-elle être formulée d'autant que l'on a déjà reconnu l'association déficit en alpha 1 antitrypsine maladie pulmonaire et glomérulonéphrite ou augmentation de volume des ganglions médiastinaux (24).

CONCLUSIONS

Depuis déjà longtemps, on soupçonnait le rôle d'un facteur héréditaire prédisposant à certaines affections broncho-pulmonaires chroniques, en particulier à l'emphysème.

Ce sont LAURELL et ERIKSSON qui ont les premiers mis en évidence une relation entre les bronchites obstructives et un déficit en un enzyme circulant, l'alpha 1 antitrypsine. Ce déficit est héréditaire à transmission autosomique par gènes allélomorphes.

Notre étude a porté sur cent cas du service des maladies respiratoires du Centre Médico-Chirurgical FOCH de SURESNES. Ces sujets étaient atteints d'insuffisance respiratoire obstructive. Aucune sélection n'avait été pratiquée quant à l'étiologie et au degré des bronchopneumopathies chroniques. Les résultats permettent de calculer la fréquence de ce trouble au sein de cette population : deux pour cent de sujets homozygotes et quatre pour cent de sujets à taux sérique en alpha 1 antitrypsine abaissé. L'étude familiale chez les deux sujets à taux très bas, 10 % de la normale, a permis de retrouver des déficits enzymatiques semblables, mais partiels chez trois de leurs descendants respectifs. Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres auteurs : LEMERCIER, un homozygote sur deux cent quarante-quatre cas, BRUN, six homozygotes sur deux cent soixante-dix cas. Cette fréquence augmente nettement si l'on sélectionne les sujets étudiés selon des critères plus précis : TARKOFF, seize six pour cent d'homozygotes dans la population qu'il a étudiée. Ce trouble a donc une fréquence faible, mais non négligeable.

Des circonstances matérielles nous ont empêchés de faire une étude des familles des quatre sujets à taux sérique voisin de 50 % de la normale. De ce fait, nous n'avons pas abordé le problème des hétérozygotes. Depuis que nous avons fait cette étude, de nombreux travaux ont été publiés par différents auteurs. L'étude de certains de ces travaux nous a aidé à préciser quelques points à propos des hétérozygotes et à propos de la pathogénie des affections broncho-pulmonaires associées à un déficit en alpha 1 antitrypsine.

FAGERHOL a montré, par électrophorèse sur gel d'amidon en ph. acide, que l'on pouvait déterminer le phénotype du sujet considéré et ainsi détecter les hétérozygotes qui, selon les gènes en présence, semblent avoir une incidence dans le déterminisme de bronchopneumopathies obstructives.

La pathogénie de ces affections reste hypothétique. Elle est basée sur la destruction du parenchyme pulmonaire par la trypsine, non inhibée par l'alpha 1 antitrypsine du fait d'un taux circulant bas de cet enzyme, ce qui induit des lésions pulmonaires importantes, évolutives, à l'origine de troubles cliniques. Mais la preuve expérimentale de l'action de l'alpha 1 antitrypsine reste à faire. Cependant, à partir de cette hypothèse, il paraît déjà intéressant de mettre en oeuvre des mesures prophylactiques chez les sujets qui présentent un déficit en cet enzyme, visant à la suppression des facteurs d'irritation pulmonaire : prévention et traitement des infections des voies aériennes, interdiction de l'usage des aérosols protéolytiques, suppression du tabac et prémunition de la pollution atmosphérique.

Toutefois, ce déficit ne semble pas expliquer la totalité des affections qui lui ont été rapportées, bronchites chroniques, emphysèmes en particulier, cette "tare" étant considérée par la plupart des auteurs comme un facteur prédisposant et non déterminant dans l'apparition des bronchopneumopathies obstructives chroniques.

.../...

VU, le Président de thèse,

Pr KREIS

VU, le Doyen de la Faculté
de Médecine C.H.U. Cochin,

Pr DELBARRE

VU et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS,

M. le Recteur MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Galy P., Brume J., Quincy Cl., Wiesendanger T., Berthou J.D.
Bronchite et emphysema familial Deficit en alpha 1 antitrypsine
J. Fr. de Méd. et Chi. Thor. 1968 XXII 4 449
- 2 Talamo R.L. Blennerhastt J.D. Austen Currents concepts familial emphysema and
alpha 1 antitrypsin deficiencies
New Engl. J. of Med. 1968 7 345
- 3 Eriksson S. Pulmonary emphysema and alpha 1 antitrypsin deficiency
Acta med. Scand. 1964 175 197
- 4 Fagerhol. The Pi system Genetic variants of serum
alpha 1 antitrypsin
Series hematologica 1968 1 153
- 5 Mazodier P. Le déficit constitutionnel en alpha 1 antitrypsine,
ses rapports avec les maladies broncho-pulmonaires chroniques de type obstructif
J. Fr. de Méd. et de Chir. Thor. 1966 p 247
- 6 Even P., Bignon J. Les bronchopneumopathies chroniques obstructives
Presse médicale 1969 77 n° 42 p 1477
- 7 Mazodier P. Le Pédiatre mars 1970
- 8 Eriksson S. Studies in alpha 1 antitrypsin
Acta Med. Scand. 1965 17785
- 9 Schultze H.E., Heide K., Haupt H., Alpha 1 antitrypsin aus human serum
Klin. Wschr. 1962 40 247
- 10 Fagerhol M.K., Laurell C.B. The polymorphism of prealbumins and alpha 1 antitrypsin
in human serum
- 11 Tarkoff M.P., Kueppers F., Miller W.F., Pulmonary emphysema and alpha 1 antitrypsin
deficiency
Am. J. of Med. 1968 Aug. p 220
- 12 Talamo R.L., Allen J.D., Kahan M.G., Austen F.K. Hereditary alpha 1 antitrypsin
deficiency
New Engl. J. of Med. 1968 7 345
- 13 Miesch F., Bieth J., Metais P., Applications de la méthode d'électro-immunodiffusion
de Laurell au dosage de quelques protéines sériques
Ann. Biol. Clin. 1968 26 939
- 14 Lemerrier J.P., Ropartz Cl., Langlois A., Ourdas N., Desseauve J.
Pathologie respiratoire et déficit héréditaire en alpha 1 antitrypsine
Presse médicale 1969 77 n° 27 967
- 15 Richardson R.H., Clarence A., Guenter, Welch H.H., Hyde R.M., Hammarsten J.
Am. Rev. of Resp. Disease nov. 1969 vol. 100 n° 5 p 619
- 16 Liebermann J., Heterozygous and homozygous alpha 1 antitrypsin deficiency in
patients with pulmonary emphysema
New Engl. J. of Med. 1969 - 6 279
- 17 Liebermann J., Mittann C., Schneider A.S.
Screening for homozygous and heterozygous alpha 1 antitrypsin deficiency
Jama dec. 1969 vol. 210 n° 11 2055
- 18 Brun J., Biot N., Kofman J.
Hypoglobunémie avec déficit en alpha 1 antitrypsine au cours d'une observation
d'emphysema familial destructif
Rev. de Société de Pneu. Phtis. du sud-est et du littoral méditerranéen
réunion Marseille 2 fév. 1969 p 918

- 19 Vidal J., Cazal P., Robinet-Levy M., Michel F.B.
Deficits en alpha 1 antitrypsine Groupes Pi et bronchopneumopathies chroniques
Presse médicale avr. 1970 n° 17
 - 20 Kofman Poumons évanouis et dystrophies bulleuses progressives de l'emphysème
précocement destructif
Thèse de Lyon 1968
 - 21 Gross Pfitzer Talker Babyak Kaschak Experimental emphysema
Arc. ENV. Health II 50 6965
 - 22 Mirsky Foley Antibiotic action of inhibitors
Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 1945 59 34
 - 23 Kueppers Bearn A possible experimental approach to the association of hereditary
alpha 1 antitrypsin deficiency and pulm. emphysema
Proc. Soc. Exp. Bio. 1966 121 1207
 - 24 Mazodier P. alpha 1 antitrypsine et son déficit
Méd. et Hyg. 1966 24 1238 1240
-

